Aus dem pharmakologischen Institut der Universität
Freiburg i. B.

Über den doppelseitigen physiologischen Antagonismus von Pilocarpin und Atropin am isolierten Froschherzen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg i. B.

vorgelegt von

Else Engelhardt-Trützschler
aus Kruppamühle

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

Hof- und Universitätsbuchdruckerei
C. A. Wagner, Freiburg im Breisgau
1913.

Dekan:
Geheimrat Prof. Th. Axenfeld.

Referent:
Prof. W. Straub.

Das Interesse an Giften und Gegengiften ist in der Medizin uralt. Nach den primitiven Anschauungen des Altertums und den mystischen, von der Alchemie beeinflußten Vorstellungen des Mittelalters beginnt eine mehr wissenschaftliche Einsicht erst im 18. Jahrhundert. Die angestellten Versuche sind allerdings meist recht ungenau. Das Material besteht größtenteils aus Beobachtungen von Vergiftungen mit den Mutterdrogen, bei denen die Quantität des genossenen Giftes nicht feststeht, um eine lebensrettende Wirkung des Antidots zu beweisen.

So liegen sehr zahlreiche Beobachtungen über die antagonistische Wirkung von Opium und Belladonna vor. Letzteres wurde schon im 16. Jahrhundert von italienischen Hausierern gegen die Opiumvergiftung verkauft und im Jahre 1570 von Prosper Albin und Lobel empfohlen. Umgekehrt empfehlen eine Reihe von Autoren das Opium gegen Belladonnavergiftung und bleiben, teils auf Grund von Tierversuchen, nicht unwidersprochen.

Wir wissen heute, daß Morphin und Atropin in ihrer Wirkung auf das Atemzentrum und einige höhere Hirnzentren Antagonisten sind, im übrigen aber verschiedene Angriffspunkte haben. Dagegen kennen wir Gifte, die in elektiver Weise, aber in entgegengesetztem Sinne, überall auf dieselben Organe und Organgruppen wirken.

Unter den Alkaloiden, die elektiv das autonome System beeinflussen, stehen sich das Atropin und die

Gruppe des Muscarins gegenüber. Letztere wirkt auf alle doppelt innervierten Organe wie die Reizung der zugehörigen autonomen Nervenendigungen[1], während Atropin sie lähmt[2]. Dabei hat sich überall gezeigt, daß die Wirkungen der Muscaringruppe immer durch Atropin aufgehoben werden.

Schmiedeberg[3] weist das für das Muscarin selbst am Herzen, in der Wirkung auf die Atmung, auf den Magen, Darm und Blase, auf die Speichelsekretion, die Iris und Akkomodation nach. Heidenhain[4] zeigt dasselbe Verhalten an der Glandula submaxillaris mit Calabarextrakt. Walther[5] findet die durch Muscarin erzeugte Fähigkeit des Froschventrikels zu Superpositionen und Tetanus durch Atropin aufgehoben. Wertheimer und Dubois[6] weisen den Antagonismus zwischen Physostigmin und Atropin an der Pancreassekretion nach, Cushny am Uterus. Fraser[7] vergiftete Kaninchen mit Extr. Calabar und Physostigmin und konnte die $3^1/_2$fach tödliche Dosis durch kleine Atropingaben unschädlich machen.

---

[1] Langley und Dickinson, Journ. of Physiol. XII 366, 1880; Anderson, Journ. of Physiol. XXXIII 414, 1905.

[2] Bezold und Blöbaum, Über die physiol. Wirkungen des schwefelsauren Atropins. Untersuchungen aus dem physiol. Laboratorium in Würzburg, 1867.

[3] Schmiedeberg und Koppe, Das Muscarin, 1869.

[4] Heidenhain, Versuche an Speicheldrüsen. Pflügers Archiv für d. ges. Physiologie V 309, IX 335.

[5] Walther, Pflügers Archiv LXXVIII 612.

[6] Wertheimer und Dubois, Des effets antagonistes de l'Atropine et de la Physostigmine sur la sécrétion pancréatique. C. R. Soc. de Biol. 1904 6 II pay 105.

[7] Fraser, An experimental research on the antagonism between the actions of Physostigmine and Atropine. Transactions of the Royal S. of Edinborgh 1872 XXVI 529.

Böhm[1] kommt auch zu dem Resultat, daß „Atropin und Muscarin zwei Herzgifte sind, von denen das eine die Erregbarkeit der als Hemmungszentren bezeichneten gangliösen Organe des Froschherzens aufhebt, während das andere diese Organe in den höchsten Grad der Erregung versetzt, ein vollkommener physiologischer Antagonismus". Daß trotzdem die Angriffspunkte beider Gifte nicht genau die gleichen sind, beweisen die Versuche von Straub[2] am Aplysiaherzen, das wohl auf Muscarin, nicht aber auf Atropin reagiert. Aplysia besitzt keinen Vagus — daraus geht hervor, daß Muscarin direkt auf den Muskel wirkt. Daß es nicht noch einen zweiten Angriffspunkt am nervösen Hemmungsapparat besitzt, ist damit nicht gesagt.

Aber die Frage nach den Angriffspunkten soll uns hier nicht beschäftigen, so eng sie auch mit der Frage „gibt es einen doppelseitigen physiologischen Antagonismus" zusammenhängen mag. Was uns hier interessiert, ist, ob die Wirkungen zweier Körper, die auf ein Organ in entgegengesetztem Sinne wirken, sich funktionell aufheben können wie plus und minus, so daß jedes die Wirkung des andern aufzuheben im stande ist, und man bei gleichzeitiger Applikation beider in entsprechenden Dosen überhaupt keine Wirkung erhält.

Daß so viele Untersucher nur einen einseitigen Antagonismus zwischen Muscarin und Atropin zugeben, d. h. daß man die Wirkung des ersteren wohl durch letzteres — nicht aber umgekehrt — aufheben könne, liegt sehr häufig an der verkehrten Dosierung. So bestreitet

[1] Böhm, Herzgifte 1871.

[2] Straub, Zur chemischen Kinetik der Muscarinwirkung und des Antagonismus Muscarin-Atropin. Pflügers Archiv CXIX 127.

Köhler[1] den Antagonismus der Herzwirkung von Atropin und Calabar bei Fröschen, weil er in seinen Versuchen die Wirkung von 0,0005 Atropin durch 0,005 Calabar nicht aufheben konnte. Ebenso Roßbach[2], der Physostigmin—Atropin im Verhältnis von 1 : 2 injizierte! Und in einer späteren Arbeit[3] nach Applikation von 1 mg Atropin ins Katzenauge durch 90 mg Pilocarpin Miosis nicht erzielen konnte. In einem Versuche geht er sogar bis auf 0,1 Physostigmin nach 0,001 Atropin, die in die Fußvene eines Hundes injiziert werden, während die Wirkung an der Speichelabsonderung auf Chordareizung kontrolliert wird, ohne ein positives Resultat zu erhalten. Wir haben hier also ein Verhältnis von Atropin—Physostigmin wie 1 : 100. Wir müssen aber annehmen, daß die physiologische Wirksamkeit des Atropin im Vergleich zu den Antagonisten noch eine sehr viel größere ist. Ich fand bei meinen Versuchen, daß am isolierten Froschherzen eine Atropinlösung von 1 : 250 000 000, mit der das Herz 15 Minuten lang schlug und die dann entfernt wurde, genügte, um weder den durch eine Pilocarpinlösung von 1 : 10 000 sonst sicher eintretenden diastolischen Herzstillstand noch sonst eine Pilocarpinwirkung zu stande kommen zu lassen.

So wenden alle Autoren, die einen doppelseitigen Antagonismus nachweisen konnten, stets verhältnismäßig

---

[1] Köhler, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Herzwirkung des Calabar. Archiv für experim. Path. und Pharm. I 277.

[2] Roßbach, Der Antagonismus in der Wirkung des Atropin und Physostigmin auf die Speichelsekretion. Verh. der Würzb. physiol.-med. Gesellschaft N. F. VII 233.

[3] Roßbach, Neue Studien über den physiol. Antagonismus der Gifte. Pflügers Archiv XXI 1.

sehr kleine Atropinmengen an. Luchsinger[1] gelang es, nachdem er durch subkutane Injektion von 0,003 Atropin die schweißtreibende Wirkung von 0,01 Pilocarpin an der Katzenpfote aufgehoben hatte, die Sekretion durch Injektion von 0,01 Pilocarpin in die Pfotenballen selbst wieder hervorzurufen. Desgleichen durch Muscarin[2]. Heidenhain[3] spritzte Atropin in die Schenkelvene und Calabar in die zu beobachtende Speicheldrüse und stellte dadurch die vorher aufgehobene Sekretion auf Chordareizung wieder her. Den addierenden Faktor der elektrischen Nervenreizung verwenden auch Arnstein und Sustschinski[4] zur Kontrolle der lähmenden und erregenden Atropin- und Calabarwirkung und finden bei dieser Methode schon durch geringere Calabardosen die Atropinwirkung aufgehoben. Sie injizieren am vagotomierten Kaninchen und Hund Atropin—Calabar—Atropin in die Jugularvene und vergleichen dabei den Rollenabstand, bei dem man durch Vagusreizung Herzstillstand erzielt. Die verwendeten Mengen sind $^1/_2$—1 mg Atropin und $^1/_4$—$^1/_2$ Tr. Calabarextrakt.

Roßbach, der die Existenz eines doppelseitigen physiologischen Antagonismus energisch bestreitet, wirft diesen Versuchen gerade das für Atropin zu ungünstige Mengenverhältnis vor[5]. Er meint, daß die Atropin-

[1] Luchsinger, Die Wirkungen von Pilocarpin und Atropin auf die Schweißdrüsen der Katze. Pflügers Archiv XV 482.

[2] Trümpi und Luchsinger, Die Wirkungen von Muscarin auf die Schweißdrüsen der Katze. Pflügers Archiv XVIII 501.

[3] Heidenhain, Über die Wirkung einiger Gifte auf die Gland. submaxill. Pflügers Archiv V 309, IX 335.

[4] Arnstein und Sustschinski, Über die Wirkung des Calabar auf die Herznerven. Untersuchungen aus dem physiol. Laboratorium in Würzburg 1862 S. 83.

[5] Roßbach a. a. O. und Weitere Untersuchungen über die

lähmung da, wo sie aufgehoben werden konnte, keine vollständige war, dazu kommt, daß nach seiner Ansicht die Atropinwirkung rasch abklingt. Er hält es a priori für undenkbar, daß der Effekt eines lähmenden Giftes durch ein erregendes aufgehoben werden könne — dagegen sehr wohl eine Erregung durch Lähmung — und deshalb sei der Antagonismus Muscarin—Atropin nur ein einseitiger. Daß praktisch die Überwindung eines lähmenden durch ein erregendes Gift wohl möglich ist, zeigen uns aber auch andere Beispiele, so die Aufhebung der Curarelähmung der motorischen Nervenendigungen durch Physostigmin[1].

Das antagonistische Verhalten von speziell Pilocarpin—Atropin ist auch vielfach studiert worden. In den grundlegenden Untersuchungen von Harnack und Meyer[2] über die Wirkung der Jaborandi-Alkaloide werden die Wirkungen des Pilocarpins im allgemeinen denen des Muscarins gleichgestellt, am Auge Miosis und Akkomodationskrampf durch Oculomotoriuserregung, am Magen und Darm erhöhte Peristaltik durch Reizung der Darmganglien, Steigerung der Sekretion der Speichel-, Schweiß-, Schleim- und Tränendrüsen durch Erregung der nervösen Apparate. Am Herzen jedoch soll das Pilocarpin analog dem Nicotin[3] wirken: erst Erregung, dann Lähmung

physiol. Wirkungen des Atropin und Physostigmin. Pflügers Archiv X 383; Roßbach und Fröhlich, Untersuchungen über die physiol. Wirkungen des Atropin und Physostigmin auf Pupille und Herz. Verhandlungen der Würzburger physiol.-med. Gesellschaft N. F. V.

[1] Rothberger, Gegenseitige Beziehungen zwischen Curare und Physostigmin. Pflügers Archiv 1901 LXXXVII 117.

[2] Harnack und Meyer, Archiv für experim. Path. und Pharm. XII 366.

[3] Siehe auch Meyer und Gottlieb, Lehrbuch der Pharmakologie S. 224.

der präganglionären Vagusfasern, was sich im Unwirksamwerden der Vagusreizung zeigt, während die peripheren Hemmungsapparate durch Muscarin noch erregbar sind. Das erste Stadium der Herzwirkung und sämtliche andere Wirkungen werden durch Atropin aufgehoben; aber nie konnte Atropinwirkung durch Pilocarpin neutralisiert werden, auch bei Nachprüfung der Luchsingerschen Versuche durch kleine Allgemeingaben Atropin und große Pilocarpingaben direkt in die Katzenpfote.

Alle übrigen Untersucher verlegen den Angriffspunkt des Pilocarpins in die Nervenendigungen, wie den des Muscarins und Atropins. So Langley[1] und Marschall[2] nach ihren Untersuchungen an der Speicheldrüse und Maclean[3], der feststellt, daß die Vergiftungen mit Muscarin und Pilocarpin genau der elektrischen Reizung der Hemmungsverrichtungen des Herzens entspricht. Anderson[4] findet, daß nach Entfernung des Gangl. ciliare Pilocarpin im Gegensatz zu Eserin noch auf die Pupille wirkt und diese Wirkung durch Atropin aufgehoben wird; er schließt daraus, daß diese beiden Gifte auf den peripher sten (muskulären) Teil der autonomen Oculomotorinsendigungen wirken, dagegen Physostigmin auf den hier schon degenerierten nervösen Teil.

Neuerdings beweist Geisböck[5], daß die Vaguswirkung des Pilocarpins nicht durch Ganglienreizung bedingt sein

---

[1] Langley, Journ. of Physiol. 1889 X 201.

[2] Marschall, Journ of Physiol. 1904 CXXI 120.

[3] Maclean, Action of Muscarine and pilocarpine on the heart. Brit. med. Journ. II 740.

[4] Anderson, Action of drugs on the paralysed iris. Journ. of Physiol. XXXII.

[5] Geisböck, Über die Herzwirkung des Pilocarpin. Archiv für experim. Pathol. und Pharm. LXVI 398, 1911.

kann, sondern daß es gleich dem Muscarin peripher angreifen müsse. Denn die Verlangsamung der Herzaktion durch Pilocarpin kommt auch nach kompletter Lähmung der proganglionären Vagusfasern durch Nicotin zu stande. Und durch entsprechende Dosen Pilocarpin wird nicht nur der Erfolg der Vagusstamm-, sondern auch der Sinusreizung aufgehoben.

Die antagonistische Wirkung von Pilocarpin-Atropin auf den Uterus stellt Cushuy[1] dahin fest, daß ersteres auf die Bewegungen des graviden Organs bei der Katze erregend, auf die des nicht graviden hemmend wirkt, und daß beide Wirkungen durch Atropin ausgeschaltet werden.

Nach Camus und Gley[2] hebt Atropin die sekretorische Wirkung des Pilocarpin auf das Pancreas auf. (Sie beweisen die direkte Wirkung des Pilocarpin auf das Pancreas durch die eintretende Wirkung auch nach Exstirpation vom Magen und Dünndarm.) Wertheimer und Lepage[3] erklären ihr Ergebnis, daß Atropin beim Hunde die Pancreassekretion nicht hemmt, jedoch die Pilocarpinwirkung aufhebt, dadurch, daß Atropin nur die Enden der Vagusfasern, jedoch nicht die der sekretorischen sympathischen Fasern lähmt, während Pilocarpin nur jene erregt.

Harvey[4] stellt fest, daß die Injektion von Pilocarpin

[1] Cushny, The actions of atropine, pilocarpine and physostigmine. Journ. of Physiol. 1910 XLI 233.

[2] Camus und Gley, Rech. sur l'action antagoniste de l'Atropine et de divers excitants de la sécrétion pancréatique. Arch. des sciences biolog. St. Petersbourg XI 201.

[3] Wertheimer und Lepage, Des effets antagonistes de l'atropine et de la pilocarpine sur la sécrétion pancréatique 6. R. Soc. Biol. LIII 31 p. 879.

[4] Harvey, Experimental Lymphocytosis. Journ. of physiol. 1906 XXXV 115.

oder Muscarin Leukocytose hervorruft (Lymphocytose), die er rein mechanisch durch Kontraktion der glatten Muskeln in Milz und Lymphdrüsen erklärt. (Derselbe Effekt wird auch durch elektrische Reizung der Milz hervorgerufen.) Diese Wirkung wird durch Atropin verhindert.

In der Wirkung auf die Zusammensetzung des Speichels, der nach Sollmann[1] nach Pilocarpin prozentual an festen Bestandteilen abnehmen, nach Atropin zunehmen soll, stellt Ewing[2] fest, daß Pilocarpin die festen Bestandteile sowohl relativ wie absolut erhöht, Atropin in beider Hinsicht vermindert. Dagegen setzt Pilocarpin die relative amylolytische Kraft des Speichels um 36 bis 60 %, Atropin auch um 15 bis 30 % herab, im Gesamteffekt allerdings auch eine antagonistische Wirkung, wenn man die Vermehrung des Speichels durch das Pilocarpin in Betracht zieht.

Der Antagonismus in der Gefäßwirkung auf die Submaxillaris ist nach Henderson und Loewi[3] nur ein sekundärer, und die vasodilatorische Wirkung des Pilocarpins durch die gefäßerweiternde Wirkung der bei vermehrter Drüsentätigkeit entstehenden Produkte bedingt. (Sie kann nicht einer Chordareizung entsprechen, da man sie durch letztere auch erhält, wo die Pilocarpinwirkung versagt.)

Gleichfalls sekundärer Natur ist die antagonistische

[1] Sollmann, Textbook of Pharmakology 1901 p. 271.

[2] Ewing, The Effect of Pilocarpine and Atropine upon the amylotytic power and composition of the saliva. Journ. of pharm. and experim. therapeut. III 1.

[3] Henderson und Loewi, Über den Einfluß von Pilocarpin und Atropin auf die Durchblutung der Unterkieferspeicheldrüse. Archiv für experim. Path. und Pharm. LIII 62.

Wirkung auf die Nierentätigkeit, wo Pilocarpin hemmend, Atropin fördernd wirkt[1]. Sie ist von der durch beide Gifte bedingten Blutdruckänderung abhängig.

Nach Matthews[2] beeinflußt Pilocarpin und Atropin die oxydative Dekomposition des Protoplasmas — Pilocarpin beschleunigt, Atropin verlangsamt die Entwicklung von Seeigel- und Seesternembryonen. Entsprechend finden Frank und Voit[3] in ihren Untersuchungen, daß die Kohlensäureausscheidung am Hunde durch Pilocarpin gesteigert wird. Sollmann[4] kommt zu dem gleichen Resultat wie Matthews, ja er vermag nicht nur die Pilocarpinförderung durch Atropin aufzuheben, sondern sogar mit Atropin gelähmte Embryonen durch kleine Pilocarpingaben mehr zu stimulieren als normale.

Wir haben hier also einen echten doppelseitigen Antagonismus zwischen Atropin und Pilocarpin, wie er vor langem von Luchsinger (l. c.) an den Schweißdrüsen der Katze nachgewiesen wird. Langley[5] gelang derselbe Nachweis an der Submaxillaris. Er injiziert 1—3 mg Atropin in die Schenkelvene und vermag danach Speichelsekretion durch Injektion von kleinen Mengen Pilocarpin in den Ausführungsgang der Drüse selbst hervorzurufen, die einige Minuten anhält, bis das Gift aus der Drüse

[1] Beco und Plumier, Wirkung von Atropin und Pilocarpin auf Kreislauf und Diurese. Journ. de Physiol. 1908 X 32.

[2] Matthews, Journ. of Physiol. 1902 VI 207.

[3] Frank und Voit, Die Wirkung von Pilocarpin auf die Zersetzungen im tierischen Körper. Zeitschr. für Biologie. XLIV 1. 111.

[4] Sollmann, Die simultane Wirkung von Pilocarpin und Atropin auf die Entwicklung der Embryonen des Seeigels und Seesterns. Americ. Journ. of Physiol. X 6 p. 352.

[5] Langley, Antagonism of poisons. Journ. of Physiol. 1880 III 11.

ausgespült ist und der Einfluß des Atropin wieder überwiegt. Während der Pilocarpinwirkung wird auch die Chordareizung wieder wirksam, so daß die Sekretion während der Reizung erheblich ansteigt.

Neuerdings weist Magnus[1] den doppelseitigen Antagonismus zwischen Pilocarpin und Atropin am Katzendarm nach. Die Tonussteigerung durch Pilocarpin am Darm wird durch Atropin aufgehoben und kommt umgekehrt noch nach 20minutigem Verweilen des Auerbach plexushaltigen Darmpräparates in 0,025 % Atropin-Ringerlösung zu stande.

Meine Versuche beschäftigen sich mit der antagonistischen Wirkung von Pilocarpin und Atropin am Froschherzen. Die Versuchsanordnung war folgende. Es wurden mittelgroße Exemplare von Rana esculenta Var. ridibunda verwendet. Die Zeit der Versuche fiel in die Wintermonate von November ab. Die Tiere wurden nach der gewöhnlichen Methode mit einem Scherenschlag enthirnt und das Rückenmark durch Ausbohren zerstört. Dann wurde die Brusthöhle und der Herzbeutel weit eröffnet. An dem nun freiliegenden Herzen wurde[2] eine Kanüle in die linke Aorta eingeführt und durch den Vorhof bis in den Ventrikel vorgeschoben. Der Aortenstamm wurde durch eine Ligatur an der Kanüle befestigt und darauf die Aorten durchtrennt. Nach Durchtrennung des Herzbändchens am Ventrikel wurde noch der Venensinus möglichst weit nach hinten abgebunden und ab-

[1] Magnus, Wirkungsweise und Angriffspunkt einiger Gifte am Katzendarm. Pflügers Archiv für d. ges. Phys. CVIII 1.

[2] Nach Straub, Bioch Zeitschr. XXVIII 394.

getragen. Das so isolierte Herz wurde mittels der Kanüle in einer Herzkammer aufgehängt, durch deren Bodenöffnung ein durch eine Klammer an der Ventrikelspitze befestigter Faden geleitet wurde. Der Faden wurde mit einem Strohhalm-Schreibhebel in Verbindung gebracht, der die Herzbewegungen auf die rotierende berußte Trommel eines Kymographions aufzeichnet. Nachdem das Herz so gründlich mit Ringerlösung ausgewaschen war, bis die aus dem Herzen ausgeflossene Flüssigkeit kein Blut mehr aufwies, wurde die Kanüle mit einer Pipette entleert und 1 ccm der mit Ringerlösung verdünnten zu prüfenden Giftlösung hineingebracht. Dabei ist es nötig, genügend Sauerstoff durch die Flüssigkeit perlen zu lassen, da sonst allmählich eine Schwächung der Herzaktion durch Sauerstoffmangel eintritt. Dies geschah auf einfache Weise durch häufiges Einblasen von Luft in die Lösung mittels einer Pipette.

Die Pilocarpinwirkung zeigt sich nun in folgendem. Zuerst beginnt der Vorhof sich schwächer zu kontrahieren. Durch die insuffizienten Arterioventrikularklappen wird durch jede Ventrikelkontraktion neue Flüssigkeit in die Vorhöfe gepumpt, bis sie endlich aufs stärkste dilatiert stillstehen. Dabei pulsiert der Sinus venosus rhythmisch mit dem Ventrikel weiter. Bleibt bei stärkerer Vergiftung jetzt auch der Ventrikel in Diastole stehen, so kann man die Sinuspulse häufig noch eine Zeitlang beobachten, bis schließlich am ganzen Herzen keine Bewegung mehr sichtbar ist. Dabei ist die Anspruchsfähigkeit des Muskels auf mechanische Reize bekanntlich erhalten und man kann zuweilen durch bloßes Hineinpressen der Flüssigkeit in den Ventrikel mit der Pipette Kontraktionen erhalten. Überläßt man das Herz sich

selbst, so setzen wie beim Muscarin bei nicht zu starker Vergiftung nach kürzerer oder längerer Zeit wieder Sinus- und kleine Ventrikelpulsationen ein, die allmählich größer werden, um häufig durch einen erneuten Stillstand unterbrochen zu werden. Das kann sich mehrmals wiederholen. Bei geringeren Graden der Vergiftung kann eine vollkommene Erholung eintreten, wobei der Vorhof zuletzt zur normalen Tätigkeit zurückkehrt. Bei maximalem Stillstand tritt keine Spontanerholung ein. Sie wird jedoch erheblich beschleunigt durch Entfernung der Giftlösung und Ersatz durch Ringerlösung. An der Kymographionkurve zeigt sich der Einfluß kleiner Giftdosen erstens in einer Abnahme der Hubhöhen, zweitens in einer Abnahme der Frequenz. Erstere ist konstant und tritt stets sofort auf, letztere kann ausbleiben oder verspätet auftreten. Sie ist regelmäßig nach der Erholung aus komplettem Stillstand vorhanden. Bei ausgeprägter Verlangsamung kann sekundär die Hubhöhe ansteigen. Zuweilen tritt auch Frequenzhalbierung, seltener Gruppenbildung oder Arrhythmie auf. Letztere sah ich bei stärkerer Vergiftung mit erst kleineren und dann steigenden Giftdosen.

Um an einem Herzen, das sich aus dem diastolischen Stillstand erholt hat, ein zweites Mal die gleiche Wirkung zu erzielen, bedarf es unverhältnismäßig höherer Pilocarpingaben. Aus dieser Tatsache und aus dem Umstand überhaupt, daß Erholung bei unveränderter Anwesenheit des Giftes möglich ist, scheint hervorzugehen, daß, ebenso wie es von Straub[1] für das Muscarin nachgewiesen wurde, auch beim Pilocarpin nicht die Anwesen-

[1] Straub, Zur chemischen Kinetik der Muscarinwirkung und des Antagonismus Muscarin — Atropin. Pflügers Archiv CXIII 127.

heit des Giftes, sondern der Vorgang des Eindringens in das Gewebe der wirksame Faktor ist. Wir müssen also annehmen, daß im Moment der Erholung ein Gleichgewichtszustand zwischen Organ und Flüssigkeit hergestellt ist und eine gewisse Menge des Giftes vom Herzen resorbiert wurde. Dies nachzuweisen diente folgender Versuch: Es wurde zunächst ausprobiert, welche Minimalkonzentration des Pilocarpins mit absoluter Sicherheit Stillstand hervorruft. Da die individuelle Empfindlichkeit der Frösche sehr verschieden ist, so wird diese Dosis also in den meisten Fällen überschwellig sein. Ich fand die Minimalkonzentration 1 : 10000 genügend. (Die Versuche, die im Dezember gemacht wurden, prüfte ich Anfang März noch einmal nach. Dabei fand ich, daß die Empfindlichkeit der Froschherzen gegen Pilocarpin gesunken war und zwar um so mehr, je schlechter die Herzen schlugen. Im Durchschnitt war die Empfindlichkeit nur halb so groß, so daß doppelte Pilocarpinmengen erforderlich waren.) Mit dieser Lösung wurde ein Herz vergiftet. Es trat lang dauernder Stillstand auf. Nach 30 Minuten wurde bei bestehender Wirkung der Inhalt herausgesogen, mit Pilocarpinlösung 1 : 10000 auf 1 ccm aufgefüllt und in ein frisches Herz gebracht — es zeigte sich nur eine leichte negativ inotrope Wirkung. Es war also so viel Gift von dem ersten Herzen resorbiert worden, daß die Lösung in einem zweiten keine maximale Wirkung mehr erzielte.

Führer[1] hat für das Muscarin gefunden, daß durch häufiges Auswaschen alles Gift so aus dem Herzen entfernt werden konnte, daß man durch die gleiche Gift-

[1] Führer, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege S. 136.

dosis ein zweites Mal dieselbe Wirkung erzielt. Ich habe dies beim Pilocarpin nicht finden können. Allerdings habe ich mit der gebogenen Straubschen Herzkanüle gearbeitet, während Führer seine gerade verwendete, die die Ausspülung erleichtert, da man mit der Pipette bis in den Ventrikel selbst gelangt. Vielleicht aber erklärt sich das festere Haften des Pilocarpins aus seiner chemischen Konstitution als Amin im Verhältnis zum Muscarin als Ammoniumbase, die im allgemeinen leichter diffundieren und weniger haften. wie es Führer in Bezug auf das Methylviolett und Methylgrün andeutet[1]. Dazu stimmt, daß das Pilocarpin schwächer wirkt als das Muscarin, daß seine Wirkung langsamer eintritt, aber länger anhält.

Um das Verhältnis des Pilocarpin zum Muscarin in Bezug auf den Angriffspunkt zu prüfen, untersuchte ich sein Verhalten nach Nikotin. Das Nikotin ruft eine vorübergehende Erregung und nachfolgende Lähmung der in den Verlauf der autonomen Fasern eingeschalteten Zwischenstationen hervor[2]. Man kann nun auch nach Lähmung der Zwischenstationen durch Nikotin mit Muscarin noch einen Stillstand hervorrufen, ein Beweis, daß es peripherer als das Nikotin angreift. Dasselbe konnte ich für das Pilocarpin feststellen. Ich ließ ein Froschherz 15′ mit einer Nikotin-Ringerlösung 1 : 10000 schlagen und ersetzte dann die Lösung durch die gewöhnliche, Stillstand hervorrufende Pilocarpinlösung 1 : 10000. Es trat Stillstand auf. Allerdings nicht so konstant und rascher vorübergehend als bei bloßer Pilocarpinapplikation. (Das gleiche fand ich übrigens bei Anstellung desselben Ver-

[1] Führer, Die Wirkung des Methylgrün. Archiv für experim. Path. und Pharm. LIX 161.

[2] Gottlieb und Meyer, Lehrbuch der Pharmakologie.

suches mit Muscarin.) Nach Erholung aus demselben ist die Herztätigkeit erheblich verlangsamt. Der Kanüleninhalt wird durch eine Muscarinlösung 1 : 20000 (die Konzentration, die sicher Stillstand hervorruft) ersetzt; es tritt nicht die geringste Änderung auf. Dies zeigt, daß Muscarin nicht peripherer als das Pilocarpin angreift, da sonst nach Pilocarpin Muscarin noch wirksam sein müßte. In einer Versuchsreihe prüfte ich auch das Verhalten von Pilocarpin nach Muscarin und umgekehrt. Ich fand dabei, daß beide Gifte sich insofern vertreten können, als jedes nach vorheriger Applikation des andern keine maximale Wirkung mehr entfaltet.

Alle Pilocarpinwirkungen werden prompt aufgehoben, wenn man eine kleine Dosis Atropin in das System bringt. Dabei zeigt sich zuerst die Wirkung auf die Hubhöhe, die unter Atropin sofort ansteigt. Etwas langsamer macht sich der Einfluß auf die Frequenz geltend.

Die wirksamen Atropindosen sind auch hier sehr geringe. Läßt man ein Herz mit einer Atropinlösung 1 : 250000000, einer Lösung, die auf die Kurve keinen sichtbaren Einfluß hat, 15′ lang schlagen und ersetzt die Lösung durch Pilocarpin 1 : 10000, so erhält man keinen Stillstand mehr. (Läßt man das Atropin im System, so genügen noch weit geringere Konzentrationen.) Eine Lösung von 1 : 500000000 vermag das Eintreten des Herzstillstandes nicht mehr zu verhindern, bei 1 : 375000000 tritt er zwar ein, aber es folgt eine rasche Spontanerholung. Wie man sieht, ließe sich auf diesem Wege eine Methode des biologischen quantitativen Atropinnachweises aufbauen.

Nun zur Frage: Läßt sich auch die Wirkung einer Atropinmenge, die groß genug ist, eine sichtbare physio-

logische Wirkung zu entfalten, z. B. den Herzstillstand durch Pilocarpin aufzuheben, prinzipiell durch Pilocarpin überwinden? Folgendes Ergebnis mag einen von vielen Versuchen illustrieren.

Ein Froschherz wird mit 1,0 ccm Pil.-Ringer. 1 : 10000 gefüllt. Es tritt Stillstand auf. In das System wird 0,25 ccm Atrop.-Ringer 1 : 10000000 gebracht. Erholung. Herzschlag kräftiger als zu Beginn. Hinzufügen von 0,25 Pil.-Ringer 1 : 100. Stark negativ chronotrope und inotrope Wirkung. Endlich erneuter Stillstand. Auf abermals 0,25 Atropin 1 : 10000 tritt neue prompte Erholung auf.

Die neuen Giftdosen wurden zu der vorhandenen Lösung hinzugefügt, um die Möglichkeit, daß die Aufhebung der Wirkung auf bloßes Auswaschen zurückzuführen sei, auszuschalten. Dadurch erfährt natürlich die Konzentration eine erhebliche Änderung, und zur Wirkung kommen hier nacheinander — bei Vernachlässigung der vorherigen, ja weit geringeren Konzentrationen — abwechselnd Pilocarpin 1 : 10000, Atropin 1 : 50000000, Pilocarpin 1 : 600, Atropin 1 : 70000.

Es gelang hier also nach vorheriger Atropin-Applikation, die genügt hatte, einen maximalen Pilocarpinstillstand aufzuheben, durch Pilocarpin einen erneuten Stillstand zu erzielen. Die dazu erforderliche große Giftmenge ist dabei zum Teil schon durch die vorangegangene Pilocarpinvergiftung, nach der auch ohne Atropinisierung fast ebenso große Dosen nötig sind, um ein zweites Mal denselben Effekt zu erzielen, bedingt.

Schwächere negativ inotrope und chronotrope Wirkungen, die sich aber in der Kurve noch deutlich genug ausdrücken, gelingt es an demselben Herzen beliebig oft

hervorzurufen und abwechselnd durch Atropin wieder aufzuheben.

Der Versuch bestätigt also in einwandfreier Weise das Vorhandensein eines wirklichen doppelseitigen physiologischen Antagonismus zwischen Pilocarpin und Atropin. Daß der Versuch mit maximaler Wirkung sich nicht beliebig oft umkehren läßt, liegt, abgesehen von dem Wirkungsmechanismus des Pilocarpins selbst, in der so viel stärkeren physiologischen Wirksamkeit des Atropins. Um seine Wirkung mehrmals aufzuheben, kommen schließlich so große Mengen des Gegengiftes in Betracht, daß sie an sich eine Gewebsschädigung bedeuten. Aber das ist ja auch gar nicht nötig; es genügt völlig für den Beweis eines doppelseitigen physiologischen Antagonismus, daß erstens eine primäre Pilocarpinwirkung durch Atropin aufgehoben wird, und zweitens eine primäre Atropinwirkung durch Pilocarpin. Und dieser Beweis wurde hier erbracht.

Lebenslauf.

Am 7. Mai 1883 wurde ich als Tochter des Fabrikdirektors Louis Trützschler v. Falkenstein in Kruppamühle geboren. Bis zu meinem vierzehnten Jahre wurde ich von Hauslehrern unterrichtet und besuchte dann noch ein Jahr die Selekta einer höheren Töchterschule in Wiesbaden. Nach zwei Pensionsjahren in Genf bereitete ich mich privatim und zuletzt noch durch $1^1/_2$jährige Teilnahme an den Gymnasialkursen von Frl. H. Lange in Berlin auf das Abiturientenexamen vor. Ostern 1906 erhielt ich von der Prüfungskommission des Kaiserin-Augusta-Gymnasiums in Charlottenburg das Zeugnis der Reife und widmete mich nun dem Studium der Medizin. Abwechselnd studierte ich in Freiburg, München, Freiburg, Berlin und wieder Freiburg, wo ich im August 1908 die ärztliche Vorprüfung bestand. Am 16. August 1908 verheiratete ich mich mit dem Kandidaten der Medizin Leopold Engelhardt, studierte Winter 1908/09 in Zürich und dann in Freiburg, bis ich am 3. Juni 1911 dort das Staatsexamen bestand. Als Medizinalpraktikantin war ich fünf Monate in der medizinischen Poliklinik, zwei Monate in der Kinderklinik in Freiburg i. B. und, nachdem eine Erkrankung an schwerer

Appendicitis mich fünf Monate auszusetzen gezwungen hatte, die letzten fünf Monate in dem Kinderkrankenhaus in Bremen tätig. Am 31. Oktober 1912 erhielt ich die Approbation als Ärztin und habe seither im pharmakologischen Institut in Freiburg i. B. gearbeitet.

Freiburg i. B., 5. März 1913.

Else Engelhardt
geb. Trützschler v. Falkenstein.